

Vigilancia activa de la seguridad de los medicamentos desde la autoridad nacional reguladora de Cuba (2020-2023)

Active monitoring of medicine safety by the national regulatory authority. Cuba, 2020 -2023

Ismary Alfonso Orta^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-0694-7022>

Giset Jiménez López² <https://orcid.org/0000-0001-9103-7172>

Lourdes Broche Villareal³ <https://orcid.org/0000-0002-2971-3683>

Patria María Abreu Perú³ <https://orcid.org/0000-0003-1463-1551>

¹Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), Subdirección Técnica, La Habana, Cuba

²Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), Sección de Vigilancia de Medicamentos, La Habana, Cuba

³Ministerio de Salud Pública (MINSAP), Dirección de Medicamentos y Tecnología, La Habana, Cuba

*Autor para la correspondencia: ismary@cecmed.cu

RESUMEN

Introducción: El CECMED cuenta con una red de puntos focales para la vigilancia activa desde 2014; su propósito es fortalecer la actividad de farmacovigilancia en el país.

Objetivo: Describir los resultados de la vigilancia activa de los medicamentos realizado por la Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia de la Autoridad Nacional Reguladora en Cuba en el período 2020-2023.

Métodos: Se realizaron estudios observacionales descriptivos y transversales de farmacovigilancia activa, para lo cual se utilizó la estrategia de vigilancia centinela a través de los puntos focales de la autoridad reguladora. Los estudios fueron multicéntricos, transversales o longitudinales según el objetivo planteado en cada diseño. Se trabajó con el universo de pacientes que recibieron tratamiento con los medicamentos objeto de la vigilancia. Los reportes realizados se incorporaron a la base de datos nacional de farmacovigilancia.

Resultados: Se realizaron 55 vigilancias activas, donde se registraron 2 124 reportes de reacciones adversas (11,6 % del total de reportes). Los fármacos con mayores reportes fueron Heberón (25,4 %), Heberferón (24,1 %), prevengho-vir (9,5 %), Nasalferón (3,4 %) y Biomodulina T (0,9 %). Las principales reacciones adversas reportadas fueron fiebre, cefalea, hipertensión arterial y diarreas. Predominaron las reacciones leves - moderadas (99,7 %) y probables (37,6 %). Los reportes de baja frecuencia de aparición representaron el 15,6 %.

Conclusiones: La Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia para Cuba funciona como una red de sitios de vigilancia proactiva para conocer el perfil de seguridad de los medicamentos cuando son utilizados por la población general o grupos especiales de la misma.

Palabras clave: vigilancia activa, reacciones adversas a medicamentos, farmacovigilancia

ABSTRACT

Introduction: CECMED has a network of focal points for active surveillance since 2014, its purpose is to strengthen the Pharmacovigilance activity of the Cuban System.

Objective: Describe the results of the active surveillance of medications carried out by the Network of Pharmacovigilance Focal Points of the National Regulatory Authority in Cuba in the period 2020 - 2023.

Methods: An observational and descriptive study was carried out, using the strategy of sentinel surveillance through the focal points of the regulatory authority. The studies were multicenter, cross-sectional or longitudinal depending on the objective set in each design. We worked with the universe of patients who received treatment with the medications subject to surveillance. The reports made were incorporated into the national pharmacovigilance database.

Results: Fifty-five active surveillances were carried out, where 2,124 reports of adverse reactions were recorded (11.6% of the total reports). The drugs with the highest reports were Heberón (25.4%), Heberferón (24.1%), prevengho-vir (9.5%), Nasalferón (3.4%) and Biomodulin T (0.9%). The main adverse reactions reported were fever, headache, high blood pressure and diarrhea. Mild-moderate (99.7%) and probable (37.6%) reactions predominated. Reports of low frequency of occurrence represented 15.6%.

Conclusions: The Network of Pharmacovigilance Focal Points for Cuba functions as a network of proactive surveillance sites to know the safety profile of medications when the general population or special groups thereof use them.

Keywords: active surveillance, adverse drug reactions, pharmacovigilance

Recibido: 19/02/2024

Aceptado: 20/02/2024

Introducción

La farmacovigilancia ha contribuido a que se desarrollen medidas reguladoras relacionadas con la autorización de comercialización de medicamentos nuevos y, además, se vigile la

aparición de posibles reacciones adversas una vez registrados. De tal forma que se han podido identificar reacciones adversas y problemas relacionados con los medicamentos que no fueron visibles durante las fases de investigación clínica previas.⁽¹⁾

En Cuba la Autoridad Nacional Reguladora (ANR), el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) coordina y es el efector principal del Sistema de Vigilancia Postcomercialización de Medicamentos. Este sistema funciona con la participación de diferentes efectores centrales con funciones y responsabilidades bien definidas.⁽²⁾

El CECMED cuenta con una Red de Puntos Focales desde 2014 que utiliza la vigilancia activa a través de sitios centinelas. Este método está basado en la recolección sistemática y detallada de datos sobre todos los efectos adversos ocasionados por medicamentos. La vigilancia activa se centra en fármacos específicos, en poblaciones vulnerables o en reacciones adversas de interés.⁽³⁾ Las instituciones focales establecen un compromiso para mantener una comunicación expedita y regular mientras se encuentren en el plazo de control, que generalmente oscila entre uno y tres meses según el tipo de medicamento, paciente o motivo por el cual se realiza la vigilancia.⁽⁴⁾ Se mantiene contacto entre los miembros de la red a través de comunicaciones y actividades de información, cooperación y capacitación sobre los problemas de uso y seguridad de medicamentos, así como todas aquellas acciones que apoyen la toma de decisiones para mejorar el uso de los medicamentos en el país.⁽³⁾

Alfonso y otros⁽⁵⁾ reportan una experiencia de trabajo con 27 puntos focales, durante el período de 2014 a 2017, en el que se realizaron 130 vigilancias activas a medicamentos; se reportaron 1 375 reacciones adversas, con predominio de las moderadas con bajo porcentaje de reacciones graves que motivaron acciones reguladoras. Se necesita la realización de vigilancias activas para el seguimiento de la seguridad de todos los medicamentos y la identificación de los riesgos asociados una vez comercializados en el país, y tomar acciones reguladoras oportunas.

El presente trabajo tuvo como objetivo describir los resultados de la vigilancia activa de los medicamentos por la Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia de la Autoridad Nacional Reguladora en Cuba en el período 2020-2023.

Métodos

Se realizaron estudios observacionales, descriptivos y transversales de farmacovigilancia activa, para lo cual se utilizó la estrategia de vigilancia centinela a través de los puntos focales de la autoridad reguladora (unidades y sitios centinelas). Los estudios fueron multicéntricos y los criterios que se tuvieron en cuenta para su realización fueron los medicamentos de interés para el Sistema Nacional de Salud, para la ANR o para las instituciones o unidades centinelas y las poblaciones vulnerables o de interés en la vigilancia (ancianos, embarazadas, lactancia). Se trabajó con el universo de pacientes que recibieron tratamiento con los medicamentos objeto de la vigilancia en las instituciones seleccionadas.

En una primera etapa se realizó una revisión periódica de la literatura en busca de alertas internacionales relacionadas con la seguridad de los medicamentos; se revisaron los Cuadros Básicos de Medicamentos (CBM) de Cuba de 2020 y 2023; se analizaron las incorporaciones por sustitución de importaciones y las nuevas introducciones, con lo cual se conformó el listado de vigilancia intensiva para cada año estudiado. En una segunda etapa se confeccionaron protocolos específicos de vigilancia, las cuales tuvieron, en su mayoría, una duración de uno a tres meses, tales como: vigilancia a las soluciones parenterales de gran volumen y hemoderivados, además de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la COVID-19 que formó parte de un proyecto regional de la Organización Panamericana de la Salud.

En todo momento se mantuvo el intercambio con los profesionales sanitarios de los puntos focales para la aclaración de las interrogantes que surgieron durante las investigaciones. Posterior a la etapa de recolección de la información y cierre de las vigilancias se realizó el

análisis y la evaluación por los especialistas de la ANR, y los reportes realizados se incorporaron a la base de datos nacional de farmacovigilancia.

En el procesamiento de los resultados se utilizó una estadística descriptiva (frecuencias absolutas y relativas) y se expresaron en tablas y figuras para su mejor comprensión. Durante el análisis de la información no se consideraron los datos de identidad de los profesionales ni de los pacientes portadores de reacciones adversas medicamentosas (RAM) u objeto de la vigilancia. Esta información tuvo carácter confidencial.

Resultados

La red de puntos focales es el conjunto de profesionales responsables de la actividad de farmacovigilancia en instituciones seleccionadas, coordinados por los especialistas del área de vigilancia poscomercialización del CECMED y con la participación de la Dirección de Medicamentos y Tecnología del Ministerio de Salud Pública (MINSAP). Durante el período evaluado, se mantuvieron los 18 sitios institucionales, y como representación de los puntos provinciales, Santiago de Cuba, Holguín, Camagüey y La Habana participaron activamente en las vigilancias. Se mantuvo la presencia de los tres niveles de atención médica. Una de las vigilancias diseñadas presentó alcance nacional.

La tabla 1 muestra el alcance de los distintos puntos focales que integran la red de la ARN.

Tabla 1. Distribución de puntos focales que conforman la Red de la ARN según tipo. CECMED, 2020-2023

Tipo de Puntos focales	No.	%
Institucionales	18	66,7
Municipales	5	18,5
Provinciales	4	14,8
Total	27	100

La Red de Puntos Focales mantuvo contacto entre sus miembros a través de comunicaciones, actividades de información, cooperación y capacitación sobre los problemas de uso y seguridad de medicamentos, por vía electrónica (modalidad virtual), para la toma de decisiones y mejorar el uso de los medicamentos en el país.

La vigilancia activa, si bien no resuelve todos los problemas de seguridad del medicamento, sí aportan en el orden de anticiparse a la aparición de posibles riesgos para el paciente o grupos de pacientes, por lo que se recomienda considerar esta herramienta para reforzar los programas de farmacovigilancia en las instituciones y en general del país. Esta forma de vigilancia aporta la posibilidad de monitorizar, de un modo continuo, todos los eventos que les suceden a enfermos en una determinada unidad o sala de hospitalización. Esta actividad puede llevarse a cabo de muchos modos, a través de personal de enfermería específicamente entrenado, farmacéuticos o los prescriptores. Asimismo, se puede monitorizar, de forma más o menos directa, a pacientes atendidos en determinados servicios, como: Urgencias, Nefrología, Cardiología, Geriatria o cualquier otra área que se considere de interés. El enfoque consiste en analizar a todos los atendidos, o solamente a determinados grupos, que tienen en común el recibir algún medicamento o grupo de ellos, o sufrir de alguna patología concreta (diagnósticos alertantes).⁽⁶⁾

La tabla 2 muestra los principales fármacos y reacciones adversas notificadas por vigilancia activa durante el período de estudio. Se realizaron 55 vigilancias activas, donde se registraron 1 544 reportes de reacciones adversas (8,46 % del total de reportes). Los fármacos con mayores reportes fueron Heberón (34,9 %), Heberferón (33,2 %), prevengho-vir (13,0 %), Nasalferón (4,7 %) y Biomodulina T (1,2 %).

Tabla 2. Principales fármacos y reacciones adversas notificadas por vigilancia activa. CECMED, 2020 -2023

Fármaco	No. reportes	%	Principales reacciones notificadas
---------	--------------	---	------------------------------------

Heberón®	539	34,9	Fiebre, cefalea, escalofríos, malestar general, artralgias, dolores musculares, náuseas, vómitos, taquicardia, debilidad marcada.
Heberferón ®	513	33,2	Fiebre, cefalea, astenia, debilidad muscular, diarrea, vómitos, escalofríos, HTA, artralgias, somnolencia, dolor e inflamación en el sitio de inyección.
Prevengho - Vir®	201	13,0	Cefalea, diarrea, rinorrea, debilidad marcada, mareos, vómitos, náuseas, HTA, fiebre
Nasalferón®	72	4,7	Cefalea, artralgia, mareos, rinitis, irritación de la mucosa nasal, taquicardia, diarreas.
Biomudulina T®	19	1,2	Dolor en el sitio de la inyección, cefalea, malestar general, náuseas, mareos.
Total	1 544	100	

Los requisitos para la selección de los medicamentos vigilados se relacionaron con los criterios de ser fármacos con eficacia en el tratamiento de enfermedades en las cuales su empleo justifique los riesgos a los que está expuesto el paciente, remedios con estrecho margen terapéutico, y medicinas que presentan mayor frecuencia de efectos adversos con respecto a otras alternativas terapéuticas menos eficaces destinadas al tratamiento de la misma enfermedad. Los de reciente introducción al cuadro básico de medicamentos, aquellos con alertas internacionales de seguridad y/o problemas de calidad y fármacos en poblaciones vulnerables fueron aspectos de peso para incorporarlos a la vigilancia. En este período, particularmente, se vigilaron los medicamentos utilizados en el tratamiento de la COVID 19. Las reacciones reportadas están descritas para los productos y son conocidas en su mayoría. Como parte de la vigilancia realizada a las soluciones parenterales de gran volumen y hemoderivados seleccionados producidos por la empresa Adalberto Pesant, esta se realizó en tres etapas: en la primera (de noviembre de 2020 a enero de 2021) se vigilaron los siguientes productos: cloruro de sodio 0,9 %, 500 ml, dextrosa 5 %, 500 ml, manitol 20 %, 500 ml, dextranso-40, solución Ringer Lactato, 500 ml, intacglobin, 2,5 g, inmunoglobulina humana anti D (Rho),

250 microgramos, y albúmina. La vigilancia se realizó por tres meses al tratarse de productos de amplio uso en la asistencia médica; la segunda (febrero-abril de 2021) se mantuvo la vigilancia activa solo a los hemoderivados (intacglobin, 2,5 g, inmunoglobulina humana anti D (Rho), 250 microgramos, y albúmina) a solicitud del fabricante, por tres meses adicionales. En la última se consultó la base de datos nacional de farmacovigilancia desde noviembre de 2020 hasta julio de 2021, para complementar la vigilancia activa con el seguimiento de todos los productos a través de la notificación espontánea. Se trabajó con el universo de pacientes que recibieron tratamiento con los productos en vigilancia en al menos una institución asistencial seleccionada, en cada provincia del país.

Durante la primera y segunda etapa de la vigilancia no se reportaron sospechas de reacciones adversas a los productos vigilados. No se detectaron problemas de calidad, interacciones medicamentosas ni fallas de efectividad durante la administración de los productos. En una provincia se detectaron, dos frascos de manitol 20 %, que se encontraban en el almacén, con presencia de precipitados de cristales. Durante la tercera etapa (farmacovigilancia pasiva), solo se registraron seis reportes de reacciones adversas a los productos intacglobin y manitol. Las reacciones adversas detectadas en la tercera etapa se muestran en la tabla 3. Se observa un predominio de reacciones adversas reportadas al intacglobin. Todos los pacientes se recuperaron. Cada reacción está descrita para los medicamentos sospechosos.

Tabla 3. Fármacos y reacciones adversas detectadas durante la vigilancia a las soluciones parenterales de gran volumen y hemoderivados seleccionados. CECMED, 2020-2023

Fármaco	Tipo de reacciones adversas	No. reportes	%
Intacglobín	Disnea, dolor en el sitio de la inyección, enrojecimiento en el abdomen y miembros inferiores	4	66,7
Manitol	Taquicardia, escalofríos	2	33,3
Total		6	100

La disnea y erupción cutánea son reacciones adversas reportadas en la literatura relacionada fundamentalmente con mecanismos de hipersensibilidad y el uso de los medicamentos. Los exantemas medicamentosos, habones y el eritema son considerados reacciones de hipersensibilidad farmacológica frecuentes, y ocurren hasta en un 95 % de los casos.⁽⁷⁾

El análisis de la intensidad de las reacciones adversas reportadas se muestra en la figura 1; predominaron las reacciones moderadas (71,4 %), seguidas de las leves (28,6 %) y, en menor grado, las graves (0,4 %). Estas últimas, que pusieron en peligro la vida, se correspondieron con disnea, convulsiones, paro cardiorrespiratorio, y fiebre. Los fármacos relacionados con estas reacciones fueron ondasetrón, prevengho-vir e itolizumab.

Con relación a las reacciones por las soluciones parenterales de gran volumen y hemoderivados, predominaron las reacciones moderadas (5; 83,3 %). No se reportan casos graves ni mortales.

El predominio de reacciones adversas moderadas se justifica porque provocan hospitalización o atención en Servicio de Urgencias. Generalmente, se requiere suspender el medicamento y tratamiento farmacológico de la RAM. Hay malestar suficiente que interfiere con la actividad usual.

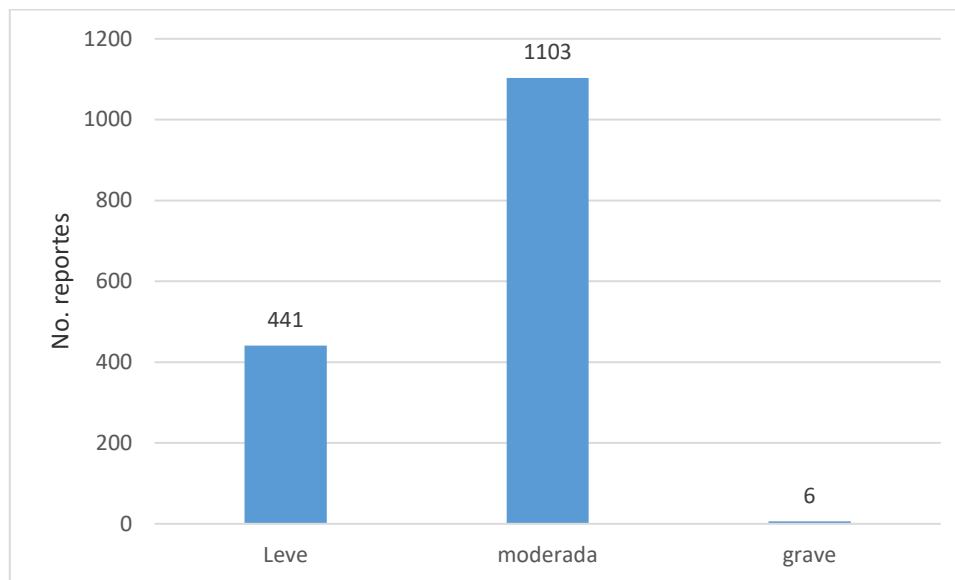


Fig. 1. Reacciones adversas reportadas por vigilancia activa según intensidad. CECMED, 2020-2023.

El predominio de reacciones leves y moderadas se corresponde con el tipo de vigilancia, pues en las vigilancias activas se reportan todos los efectos adversos que ocurran por sencillos que parezcan.⁽⁸⁾

Con relación al análisis de la causalidad, se observó un predominio de las reacciones probables (799 reportes; 51,7 %), seguidas por las posibles (303; 19,6 %). En el caso de las definitivas (292; 18,9 %), se relacionaron con reacciones al interferón, las cuales reaparecían con cada administración. Un grupo menor de reacciones se clasificaron como condicionales (150; 9,7 %), debido, fundamentalmente, a no estar descritas para el producto; por ejemplo, cefalea, dolor abdominal, hiperglicemia, debilidad, convulsiones al prevengho-vir.

Con relación al predominio de reacciones probables, existen múltiples estudios nacionales que reportaron la mayoría de este tipo de reacciones. Por citar algunos ejemplos: *Jiménez y otros*⁹ y *Rodríguez y otros*.⁽¹⁰⁾ La no existencia de causa alternativa en el momento de notificar la RAM y realizar el interrogatorio farmacológico, no contar con la reexposición al fármaco y, por tanto, la no reaparición de la reacción, explica este predominio.

Se puede concluir que los métodos de vigilancia activa no sólo deben servir para la identificación y la evaluación de reacciones adversas por medicamentos, sino también para mejorar la calidad de la atención médica y la confortabilidad del paciente. Una vez comercializado, el medicamento deja atrás el seguro y resguardado medio científico de los ensayos clínicos para convertirse, legalmente, en un producto de consumo público.

Una adecuada gestión de la seguridad de medicamentos y de farmacovigilancia es un requisito imprescindible para la detección precoz de los riesgos asociados a medicamentos y prevención de reacciones adversas con medicamentos. Además, es una ayuda a los profesionales sanitarios y a los pacientes para conseguir la mejor relación beneficio-riesgo con una terapia segura y efectiva.

Referencias bibliográficas

1. Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2da. Ed. Barcelona: Salvat Medicina; 1993.
2. Hevia RB, Hernández AO, Pereda D, Barbán D, Ortega G, Yáñez R, *et al.* Principales resultados del Sistema de Vigilancia Postcomercialización de Medicamentos. Anuario Científico CECMED [Internet]. 2012 [citado enero 2024]; 10:39-53. Disponible en: <https://www.cecmecmed.org/publicaciones/anuario/anuario-cientifico-1>.
3. Alfonso I, Jiménez G, Ortega G, Hevia R, Calvo DM, Acosta D. Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia de la Autoridad Reguladora en Cuba. Revista Cubana de Farmacia [Internet]. 2017 [citado enero 2024]; 51(1). Disponible en: <https://revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/192>.
4. Jiménez G, Alfonso I. Vigilancia activa como estrategia para potenciar la seguridad de medicamentos. Experiencias de diseño de estudios en Cuba. Boletín de Información sobre Medicamentos [Internet]. 2016 [citado enero 2024]; 02:11-12. Disponible en: <https://www.med.unlp.edu.ar/centros/cufar/publicACIONES/2do%20boletin%203%20redes%20ESP.pdf>.
5. Alfonso I, Jiménez G, Martínez A, López M, Abreu PM, Fernández ME, *et al.* Vigilancia activa relacionada con la seguridad de los medicamentos desde la autoridad reguladora nacional. Anuario Científico CECMED [Internet]. 2018 [citado marzo 2024]; 16: 43-48. Disponible en: <https://www.cecmecmed.org/publicaciones/anuario/anuario-cientifico-5>.
6. Berga C, Gorgas MQ, Altimiras J, Tuset M, Besalduch M, Capdevila M, *et al.* Detecting adverse drug events during the hospital stay. Farm Hosp [Internet]. 2009 [citado marzo 2024]; 33(6):312-23. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2173508509700954>.
7. Cervini AB, Buján MM, Pierini AM. Farmacodermias en la infancia. Dermatol Argent [Internet]. 2011 [citado marzo 2024]; 17(2):100-09. Disponible en: <https://www.dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/view/585>.

8. Alfonso I, Jiménez G. Métodos de farmacovigilancia. En: Colectivo de Autores. Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos. La Habana: Academia; 2010. pp. 97-118.

9. Jiménez G, Tasé MJ, Peña MA, Hernández A. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas mortales. Cuba 2000-2008. Electron J Biomed [Internet]. 2012 [citada febrero 2024]; 2:21-26. Disponible en: <https://www.biomed.uninet.edu/2012/n2/jimenez.html>.

10. Rodríguez S, Cruz F, Jiménez G, Casas Y. Caracterización y costo de reacciones adversas medicamentosas. Hospital Lucía Íñiguez. 2010. Rev Cubana de Farmacia [Internet]. 2012 [citado marzo 2024]; 46 (supl. 1):1-5. Disponible en: <https://fddocuments.net/document/revista-cubana-de-farmacia-2012-vol-46-supl-1-congreso-filessldcurevfarmaciafiles201210063-aprobado.html?page=1>.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no existe conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Ismary Alfonso Orta, Giset Jiménez López, Lourdes Broche Villareal, Patria María Abreu Perú

Investigación: Ismary Alfonso Orta, Giset Jiménez López, Lourdes Broche Villareal, Patria María Abreu Perú

Metodología: Ismary Alfonso Orta, Giset Jiménez López

Administración del proyecto: Ismary Alfonso Orta

Supervisión: Ismary Alfonso Orta, Giset Jiménez López, Lourdes Broche Villareal, Patria María Abreu Perú

Visualización: Ismary Alfonso Orta

Redacción –borrador original: Ismary Alfonso Orta

Redacción –revisión y edición: Ismary Alfonso Orta, Giset Jiménez López, Lourdes Broche Villareal, Patria María Abreu Perú